(Aus dem Pharmakologischen Universitäts-Institut in Bern)

Elektrokardiographische Untersuchungen über die Wirkung der Acetylsalicylsäure auf den Herzmuskel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

Vorgelegt von

Karl Renz

von Ettingen (Bld.) und Luzern

1941

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547621_0043

(Aus dem Pharmakologischen Universitäts-Institut in Bern)

Elektrokardiographische Untersuchungen über die Wirkung der Acetylsalicylsäure auf den Herzmuskel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

Vorgelegt von

Karl Renz

von Ettingen (Bld.) und Luzern

1941

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. *E. Bürgi* von der medizinischen Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 5. März 1941.

Der Dekan der medizinischen Fakultät:
Bluntschli.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Separatdruck aus «Cardiologia», Vol. V, Nr. 2/3

A. Einleitung.

Die Salicylsäure und ihre Verbindungen, welche seit 1874 in der Therapie Verwendung finden, waren seither stets Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Insbesondere wurde durch die verschiedensten Methoden versucht, die Wirkung der Salicylsäure und deren Salze auf Herz und Kreislauf nachzuweisen. Die Frage nach dieser Wirkung war deshalb stets von Bedeutung, weil man für Herzkomplikationen, welche nach Salicylatbehandlung beobachtet wurden, die Salicylate selbst verantwortlich machen wollte. Doch ist die Richtigkeit dieser Hypothese eines «post hoc, propter hoc» in diesem Fall bis heute noch nicht erwiesen. Von jeher galt es daher, die Frage abzuklären, ob die Salicylate einen schädigenden Einfluß auf das Herz ausüben könnten, eine Frage, die von Pharmakologen wie auch Klinikern schon in verschiedener und oft entgegengesetzter Weise beantwortet wurde.

Köhler beobachtete 1876 an Kaninchen eine geringe Blutdrucksenkung nach der Injektion von 0,12 g/kg Natriumsalicylat-Lösung, bei höherer Dosierung eine Pulsverlangsamung. Er fügte seinem Berichte bei, daß das Salicylat jedoch keinen Einfluß auf das Myokard habe.

Verschiedene andere Autoren berichten über Herzstillstand nach Verabreichung von Salicylaten an Frosch- und Warmblüterherzen.

Dreser fand 1899 am Froschherzen, daß Natriumsalicylat die Herzarbeit herabsetzte, Aspirin hingegen dieselbe zu steigern vermöge.

Friederichsen (1916) injizierte Kaninchen mittelst rotierender Pumpe kontinuierlich Natriumsalicylat-Lösung intravenös,

und zwar solange, bis Herzstillstand eintrat. Vorerst beobachtete er Steigerung, dann Abfall des Blutdruckes. Doch beruhen nach seiner Ansicht diese Blutdruckschwankungen auf vasomotorischer Grundlage. So berichtet er: «Das Resultat dieser Versuche deutet nicht darauf hin, daß die Salicylsäure in diesem Stadium eine ausgesprochene Wirkung auf das Herz ausübt, obgleich die Salicylsäure im Blut während der fortgesetzten Infusionen recht hohe Werte erreichte.» Im toxischen Stadium folgten Frequenzabfall und Herzstillstand. Doch hat *Friederichsen* auch in hohen Konzentrationen keine toxische Herzschädigung beobachtet.

Boß erhielt bei seinen Untersuchungen im Jahre 1927 ähnliche Ergebnisse am isolierten Froschherzen. Am Froschherzen in situ fand er vorerst eine eher günstige Beeinflussung des Herzens. Erst bei toxischen Dosen von Natrium salicylicum traten Herzschädigungen auf. Auf Grund seiner Versuche nimmt der Autor an, daß es sich wahrscheinlich um muskuläre Schädigungen handle. An Hand des Flammenkardiogramms untersuchte *Boß* ebenfalls die Salicylatwirkung auf das intakte Kaninchenherz. Bei Verwendung kleiner Mengen Natriumsalicylat waren keine Veränderungen des Kardiogramms zu sehen; Todesfälle nach intravenöser Salicylatinjektion hatten in Herzembolie ihre Ursache. Auch bei oraler Verabreichung sehr großer Dosen Natriumsalicylates (bis 5,0 g/kg), welche das Versuchstier ad exitum kommen ließen, erhielt *Boß* kurz zuvor ein beinahe normales Kardiogramm. Den Tod nach Salicylatvergiftung hält er somit nicht für einen Herztod. Anschließend betrachtet der Autor eine direkte Beeinflussung der Herztätigkeit durch Salicylate, wenigstens in therapeutischen Dosen, als ausgeschlossen.

Klinische Beobachtungen liegen in großer Zahl vor, doch lassen diese kein bestimmtes Urteil über die Herzwirkung der Salicylate bilden.

In erwähnter Arbeit von *Friederichsen* wird über Todesfälle von Erwachsenen nach 3 bis 6 g Natriumsalicylat berichtet, jedoch ohne nähere Angabe über eine beobachtete Herzschädigung.

Liesau verwandte Aspirin angeblich mit Erfolg bei chronischer Myocarditis.

Winkelmann fand bei Patienten mit Polyarthritis verschiedene Resultate der Salicylsäure-Therapie, «vom glänzendsten Anfangserfolg bis zum gänzlichen Versagen». Bei dem einen Patienten beobachtete er schwere Herzschwäche als Folgeerscheinung,

bei dem andern am zweiten Tage der Behandlung Pericarditis und Endocarditis. Das will natürlich nur heißen, daß diese Komplikationen *trotz,* nicht aber *infolge* der Salicylatbehandlung aufgetreten waren. Eine Herzschädigung durch Salicylate ist damit nicht erwiesen.

Aßmann, der die Salicylsäure für ein spezifisch wirkendes Heilmittel zur Behandlung des akuten Gelenkrheumatismus hält, warnt vor langem Gebrauch derselben wegen eventuell auftretender schädlicher Folgen, doch spricht er nicht speziell von einer Gefährdung des Herzens.

Besonders in neuester Zeit wird behauptet, daß die Endocarditis im Verlauf des akuten Gelenkrheumatismus bei der Salicylattherapie viel häufiger auftrete als ohne solche, also in dem Sinne, als ob durch das Salicylat eine Prädisposition zu Herzkomplikationen geschaffen würde.

Schnapp beobachtete an einem Krankengut von je 85 Fällen von akutem Gelenkrheumatismus, daß bei Salicylatbehandlung in 24,7%, ohne eine solche jedoch nur in 7,1% der Fälle eine Endocarditis auftrat.

Poulsson hält dafür, daß die Salicylatbehandlung keinen Einfluß habe auf die Häufigkeit der rheumatischen Herzkomplikationen.

Morawitz stellt fest, es sei nicht richtig, daß man durch frühzeitige energische Salicylattherapie bei Polyarthritis das Auftreten der Endocarditis verhindern könne, doch ist von einer direkten Beeinflussung des Herzens durch Salicylate nicht die Rede.

Was in obigen Ausführungen vom Endocard gesagt ist, gilt in gleicher Weise auch vom Myocard, welches recht häufig chronische Entzündungsvorgänge im Anschluß an Endocarditis aufweist. Nach *Morawitz* entstehen bei Polyarthritis wahrscheinlich immer entzündliche Veränderungen im Myocard. Doch machten diese leichten Myocarditiden nicht gerade häufig klinische Symptome. In diesem Falle dürfte es wohl sehr schwierig sein, die Rolle des Salicylates bei klinisch in Erscheinung tretenden Herzmuskelschäden zu beurteilen. Gerade die «rückbildungsfähig erscheinenden Myocardveränderungen» *(Morawitz)* könnten sehr gut die Folge toxischer Schädigungen nach Salicylatverabreichung sein. Dies beleuchtet die Notwendigkeit, mit allen zur Verfügung stehenden Mitteln auch weiterhin eine eventuelle Wirkung der Salicylate auf den Herzmuskel zu erforschen. So könnten den Hei-

lungsverlauf einer Polyarthritis eventuell störende Faktoren in der Therapie ausgeschaltet werden, sofern eine myocardschädigende Wirkung der Salicylate erwiesen wäre.

B. Eigene Versuche.

Es war also von Interesse, das Problem von neuem aufzurollen, dies um so mehr, als das Elektrokardiogramm (im Text Ekg.) uns gerade Veränderungen im *Myocard* aufweist.

Unsere Arbeit gliedert sich in folgende Teile:

a) Methodik,
b) Versuche,
c) Besprechung der Versuchsresultate.

a) Methodik:

Bisherige, in der Einleitung angeführte Versuche ließen stets nur indirekt durch die Funktion des Herzens einen Schluß ziehen auf den Zustand des Herzmuskels. Doch wird diese Funktion allzuoft durch Faktoren beeinflußt, die außer dem Bereich des zu untersuchenden Herzens liegen, insbesondere durch vasomotorische Veränderungen, die nicht stets nur Folge, sondern oft gerade Ursache der veränderten Herzleistung sind. Im Ekg. jedoch haben wir den Ausdruck des Zustandes im Herzmuskel selbst, wie das am besten *Dreßler* mit seinen Worten festlegt: «Die Elektrokardiographie ist die einzige Methode, welche uns einen direkten Einblick in das pathologische Geschehen im Myocard gewährt.» So wurde für die folgenden Versuche das Elektrokardiogramm gewählt, um genaueren Aufschluß über die Frage einer Herzschädigung durch die Salicylsäure zu erhalten.

Verwendet wurde der transportable Verstärker-Elektrokardiograph der Firma Siemens[1]. Die hiefür benutzten Nadelelektroden wurden entsprechend den üblichen Ableitungen in das rechte bzw. linke Vorder- und das linke Hinterbein eingestochen. Als Versuchstiere dienten ausschließlich Kaninchen, und zwar mit einem durchschnittlichen Gewicht von ca. 2000 g.

Um die Versuchsresultate möglichst miteinander vergleichen zu können, wurde bei allen Versuchen das gleiche Salicylat verwendet, nämlich das Calcium acetylo-salicylicum der AG. vorm. Siegfried. Dieses Aspirin-Kalzium wählten wir deshalb, weil es wasserlöslich ist und ohne Schaden parenteral verabreicht werden kann. Sowohl für die orale wie auch für die parenterale Verabreichung wurde eine 10%ige Lösung hergestellt.

Den eigentlichen Salicylatversuchen vorausgehend wurden einige Kontrollversuche ausgeführt, welche die Frage abzuklären hatten, ob die Versuchstiere narkotisiert werden könnten, ohne daß dadurch das Herz beeinflußt werde und somit das Ekg. Veränderungen aufweise. Denn es zeigte sich, daß Elektrokardiogramme, die ohne Narkose des Tieres aufgenommen wurden, durch Muskelzittern oft stark verunstaltet wurden, während bei

[1] Der Elektrocardiograph wurde dem pharmakologischen Institute von der Stiftung zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung an der Universität Bern zur Verfügung gestellt.

narkotisierten Tieren sehr regelmäßige, dem Ekg. des Menschen absolut gleichsehende Ekg. zu erhalten waren.

Wir bedurften für die akuten Versuche eines Narkotikums, welches dem Tier ohne Schaden zweimal am gleichen Tage verabreicht werden kann, eines Narkotikums also, das sehr rasch wieder ausgeschieden wird. In erster Linie mochten dazu die Inhalationsnarkotika geeignet erscheinen.

Es wurden einige Vorversuche mit Aether-Narkose durchgeführt, welche jedoch nicht den gewünschten Erfolg zeigten. Entweder wurden die Ekg. durch Muskelzittern zu wenig regelmäßig, oder dann erreichte die Narkose das toxische Stadium, welches die Tiere eingehen ließ. Zudem mußte das Versuchstier zu diesem Zwecke festgebunden werden, was nach den Erfahrungen von *Rein* jedoch nicht geschehen darf. *Rein* behauptet, daß jede Fesselung des Tieres zur Narkose, insbesondere jede Inhalationsnarkose ein Kunstfehler sei, eine Gewalttat, die stets mit einer Abwehr des Tieres verbunden sei. Es liegt auf der Hand, daß dadurch auch Blutdrucksteigerungen und damit eine indirekte Beeinflussung des Herzens verursacht wird.

Unter Berücksichtigung einer möglichst geringen Narkose-Noxe wählten wir das sich rasch ausscheidende Evipan. Das Evipan-Natrium verabreichten wir in 10%iger Lösung intramuskulär. Auch hierin hielten wir uns an die Berichte von *Rein*, der nach zahlreichen Erfahrungen wohl nach intravenöser Injektion von Barbitursäurepräparaten Herzmuskelschäden beobachtete, nie aber nach intramuskulärer oder subkutaner Verabreichung. Injiziert wurde das Evipan stets in die Muskulatur beider Oberschenkel der hinteren Beine — beidseits deshalb, um die Resorptionsgeschwindigkeit zu erhöhen. Die Dosis pro Narkose betrug in der Regel 0,2 g/kg, bei großen Tieren wurde die Dosis zur erstmaligen Narkose auf maximal 0,25 g/kg gesteigert. Diese Zahlen wurden ebenfalls in einer Reihe von Vorversuchen gefunden, welche im folgenden nicht mehr besonders aufgeführt werden. Die Dauer von der Evipan-Injektion bis zur vollen Narkose des Versuchstieres betrug durchschnittlich 20 Minuten, bei individuellen Schwankungen von 15 bis 25 Minuten. In dieser Wirkungsgeschwindigkeit ist Evipan andern Barbitursäure-Präparaten überlegen. Denn je nach dem Grad der Dissoziationsfähigkeit, das heißt je mehr freie Barbitursäure vom im Blute kreisenden Natriumsalz abdisoziiert wird, um so schneller tritt nach Untersuchungen von *Kochman* die Wirkung ein. Beim Evipan soll diese Dissoziation sehr groß sein, 80% gegen 23—64% bei andern Barbitursäure-Derivaten. Weil aber das Evipan auch sehr schnell durch die Nieren ausgeschieden wird, schien dies also das geeignete Narkotikum zu sein, um bei unsern Versuchen das Tier zweimal am gleichen Tag narkotisieren zu können.

b) Versuche:

Nachfolgende Untersuchungen, angeregt durch Herrn Doz. Dr. Gordonoff, wurden in folgenden Versuchsgruppen durchgeführt:

I. Kontrollversuche.

II. Salicylatversuche am narkotisierten Tier.

III. Salicylatversuche am nicht narkotisierten Tier.
IV. *Dmelcos*-Salicylatversuche ohne Narkose (Salicylatversuche am fiebernden Tier).

I. Kontrollversuche.

Wie bereits erwähnt, sollen diese Versuche zeigen, ob die Evipan-Narkose einen störenden Einfluß auf das Herz und damit auf das Ekg. auszuüben vermöge, oder ob diese Narkose ohne Nachteil für unsere Salicylat-Untersuchungen verwendet werden könnte. Zu diesem Zweck wurden Ekg. vom gleichen Kaninchen ohne und mit Narkose aufgenommen, ferner, entsprechend den späteren Salicylatversuchen, je ein Ekg. bei zweimaliger Narkose im Abstand von 6 Stunden, und zwar nach intramuskulärer wie auch intravenöser Evipan-Injektion. Die Kaninchen 1—3, welche vorerst nicht narkotisiert wurden, setzte man für die Elektrokardiographie aufrecht in ein Kistchen (ohne den Kopf einzuspannen!), welches beidseits Oeffnungen zur Einführung der Elektroden aufwies. Alle weiteren Versuchstiere, welche dann zweimal narkotisiert werden mußten, wurden auf den freien Tisch in rechte Seitenlage gebracht. Zur Verminderung des Wärmeverlustes wurden die narkotisierten Tiere mit wollenen Tüchern umhüllt. Auch wurden natürlich alle Tiere gegen äußere elektrische Störungseinflüsse abgeschirmt.

Versuchsprotokolle und Elektrokardiogramme:

Kaninchen 1: 1150 g. Erstes Ekg. ohne Narkose. Zweites Ekg. mit Narkose (Evipan 0,2 g/kg intramuskulär).

Das erste Ekg. ist durch Muskelzittern stark gestört. Das zweite Ekg. zeigt im Unterschied zum ersten eine Tachykardie, wodurch die P-Zacke mit dem absteigenden Schenkel des vorangehenden T zusammenfällt. Sonst keine Veränderungen feststellbar.

Kaninchen 2: 1400 g. Erstes Ekg. ohne, zweites mit Narkose (Evipan 0,2 g/kg intramuskulär).

Das erste Ekg. ist ebenfalls stark durch Muskelzittern gestört, das zweite Ekg. zeigt im Unterschied dazu sehr regelmäßige Kurven. Leichte Frequenzsteigerung. S—T und T unverändert.

Kaninchen 3: 1580 g. Erstes Ekg. ohne, zweites mit Narkose (Evipan 0,2 g/kg intramuskulär).

Das zweite Ekg. zeigt im Vergleich zum Normal-Ekg. eine leichte Abflachung von T in allen Ableitungen, sonst jedoch keine Abweichungen von Bedeutung.

Kaninchen 4: 2590 g. Zweimalige Narkose (Evipan 0,24 und 0,2 g/kg intramuskulär) mit Ekg. im Abstand von 6 Stunden.

Zweites Ekg. zeigt außer eher etwas größerem T 1+2 keine Abweichungen vom ersten.

Kaninchen 5: 1880 g. Zweimalige Narkose (Evipan je 0,2 g/kg intramuskulär) mit Ekg. im Abstand von 6 Stunden.

Zweites Ekg. zeigt etwas erhöhte Frequenz, sonst jedoch keinen wesentlichen Unterschied gegenüber dem ersten.

Kaninchen 6: 2820 g. Zweimalige Narkose (Evipan 0,24 und 0,2 g/kg intramuskulär) mit Ekg. im Abstand von 6 Stunden.

Das zweite Ekg. weist eine mäßige Frequenzsteigerung auf. T 3, vorher isoelektrisch, wird hier negativ. Sonst keine Ekg.-Veränderungen von Bedeutung.

Kaninchen 7: Siehe Abbildung 1. 2400 g. Zweimalige Narkose (Evipan 0,05 g/kg intravenös) mit Ekg. im Abstand von 6 Stunden.

Das erste Ekg. Abb. 1a) weist in Abl. II und III eine leichte Bradycardie auf.

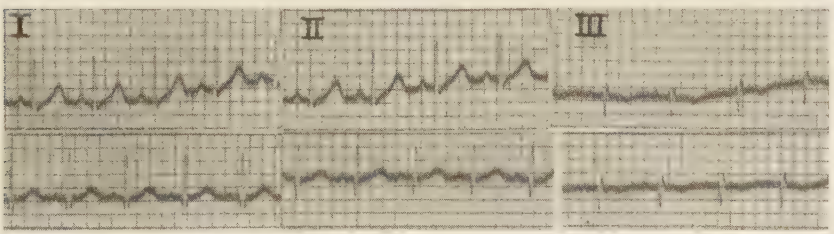


Abb. 1.

Das zweite Ekg. (Abb. 1b) enthält etwas verkleinerte P 1+2 sowie eine starke Abflachung von T 1+2. Abl. III ist kaum verändert.

Kaninchen 8: 2200 g. Zweimalige Narkose (Evipan 0,05 g/kg intravenös) mit Ekg. im Abstand von 6 Stunden.

Außer leichter Frequenzsteigerung im zweiten Ekg. ist im Vergleich zum ersten kein Unterschied festzustellen.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse:

Tierversuche 1—3 (ohne und mit Narkose):

a) *Rhythmusstörungen* sind keine zu beobachten.

b) Die *Frequenz* ist in zwei Fällen beim narkotisierten Tier gegenüber dem nichtnarkotisierten etwas gesteigert.

c) Das Verhalten von P sowie der Distanzen P—Q und QRS kann bei Kaninchen 1 und 2 wegen starken Muskelzitterns nicht beurteilt werden. Bei Kaninchen 3 ist P nicht wesentlich verändert, P—Q sowie QRS sind nicht verlängert.

d) *S—T* ist überall unverändert.
e) T ist bei Kaninchen 3 in allen Abl. etwas abgeflacht.

Tierversuch 4—8 (mit zweimaliger Narkose):

a) *Rhythmus* stets unverändert..
b) Die *Frequenz* ist in 3 von 5 Fällen in der zweiten Narkose etwas beschleunigt.
c) In einem Fall (Kaninchen 7 nach intravenöser Injektion) ist P in allen Abl. kleiner.
d) P—Q und QRS in der Zeitdauer nicht verlängert.
e) S—T zeigt keine Depression.
f) T ist in einem Fall (erwähntes Kaninchen 7) in Abl. I und II stark abgeflacht, in Abl. III weniger negativ.

Somit ergeben unsere Versuche, daß die intramuskuläre Evipan-Narkose das Ekg. nicht wesentlich beeinflußt.

II. Salicylatversuche am narkotisierten Tier.

a) Akute Versuche.

In dieser Versuchsgruppe handelt es sich darum, am Ekg. des Kaninchenherzens zu untersuchen, ob die *einmalige* Verabreichung einer *großen* Menge Salicylates einen schädigenden Einfluß auf das Myocard auszuüben vermöge. Dieser Versuch wird unter Berücksichtigung des Umstandes ausgeführt, daß in der Therapie bei akuter Polyarthritis meist eine einmalige große Dosis verabreicht wird (sog. Salicylstoß!), welche sehr wohl eine toxische Wirkung auf den Herzmuskel haben könnte.

Bei unsern Versuchen wurde vorerst in Narkose das Normal-Ekg. aufgenommen. Zur Narkose wurde nun stets in oben beschriebener Weise 0,2 bis 0,25 g/kg Evipan-Natrium verwendet, was in den folgenden Protokollen nicht mehr erwähnt wird. Ca. 15 Minuten nach Aufnahme dieses Normal-Ekg. erhielt das Kaninchen die entsprechende Menge Calcium-Aspirin, worauf es in Tüchern eingehüllt im Zimmer belassen wurde. Bei geringer Temperatur des Zimmers wurde zudem eine Wärmelampe in die Nähe des Tieres gebracht. Sechs Stunden nach der Salicylatverabreichung wurde eine zweite Aufnahme, das «Salicylat-Ekg.», gemacht, nachdem kurz zuvor das Versuchstier erneut in Narkose gebracht worden war. Vor jeder Narkose, also im Normalzustand und annähernd sechs Stunden nach der Salicylatverabreichung wurde die Körpertemperatur des Versuchstieres gemessen, welche im Protokoll vermerkt ist.

17 Kaninchen erhielten verschiedene Mengen Calcium-Aspirin, teils subcutan, teils intravenös oder oral verabreicht.

Versuchsprotokolle und Elektrokardiogramme.

Kaninchen 9: 2120 g. Calcium-Aspirin 0,5 g/kg subcutan. Normaltemperatur 39,2; 6 Stunden nach Salicylat 38,3°.

Das Normal-Ekg. weist in der ersten Abl. eine hochgradige Tachycardie auf, wodurch P mit dem vorangehenden T zusammenfällt. Die entsprechende Abl. im Salicylat-Ekg. läßt die beiden Zacken deutlich getrennt erscheinen. In den übrigen Abl. ist die Frequenz gleichbleibend. QRS ist in allen Abl. in Form und Größenverhältnissen zueinander verändert, nicht aber im zeitlichen Ablauf. Die Strecke S—T in allen Abl. etwas gesenkt. Abl. III durch Muskelzittern sehr unregelmäßig.

Kaninchen 10: 2475 g. Calcium-Aspirin 0,6 g/kg subcutan. Normaltemperatur 38,9°, 6 Stunden nach Salicylat 38,3°.

Das Salicylat-Ekg. weist etwas größere QR-Zacken in Abl. I und III auf. S—T 1 beginnt auf der Isolinie (im Normal-Ekg. erhöhter Abgang), also relative Depression. T 1 etwas abgeflacht, T 3 zeigt geringere Negativität.

Kaninchen 11: 2285 g. Calcium-Aspirin 0,7 g/kg subcutan. Normaltemperatur 39,3°, 6 Stunden nach Salicylat 37,8°.

QRS 1 in Form und Größenverhältnis beim Salicylat-Ekg. stark verändert. S—T 1+2 isoelektrisch (relativ gesenkt). T 1+2 stark abgeflacht, aber noch deutlich positiv.

Kaninchen 12: 2780 g. Calcium-Aspirin 0,8 g/kg subcutan. Normaltemperatur 39,2°; 6 Stunden nach Salicylat 38,9°. Siehe Abb. 2.

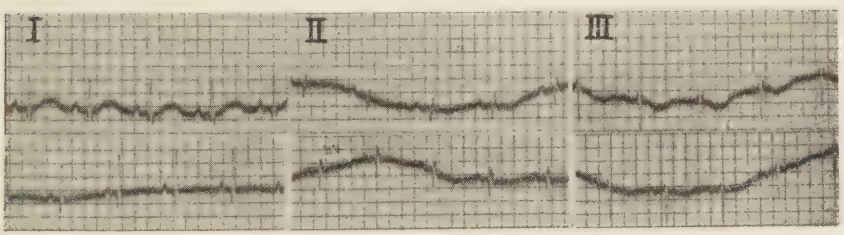


Abb. 2. a) Normal-Ekg. b) Salicylat-Ekg.

Das Salicylat-Ekg. weist ein negativ gewordenes P 3 auf. Q 1 ist etwas vertieft. T 1 stark abgeflacht, annähernd isoelektrisch. Auch das zuvor stark negative T 3 ist fast isoelektrisch geworden.

Kaninchen 13: 2580 g. Calcium-Aspirin 0,9 g/kg subcutan. Normaltemperatur 38,7°, 6 Stunden nach Salicylat 37,9°.

Das Salicylat-Ekg. ist durch Wechselstrom gestört, läßt aber dennoch ausgesprochene Abweichungen deutlich erkennen. Q 2 fehlt, R 2 entsprechend höher. T 1 ist deutlich negativ, T 3 positiv geworden.

Kaninchen 14: 2180 g. Calcium-Aspirin 0,9 g/kg subcutan. Normaltemperatur 39,3°, 6 Stunden nach Salicylat 37,8°. Siehe Abb. 3.

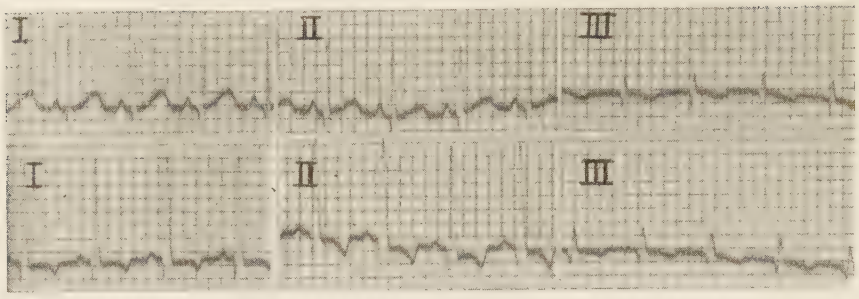


Abb. 3. a) Normal-Ekg. b) Salicylat-Ekg.

P 1+2 sind im Salicylat-Ekg. niedriger. QRS in allen Abl. proportional vergrößert. QRS-Breite in allen Abl. von 0,03 auf 0,05 Sek. vermehrt. Depression von S—T 1+2. T 1+2 sind stark negativ geworden.

Kaninchen 15: 2785 g. Calcium-Aspirin 0,9 g/kg subcutan. Normaltemperatur 38,8°, 6 Stunden nach Salicylat 37,1°.

Die gleiche Dosis wurde wiederholt, um die Uebereinstimmung des Resultates mit vorhergehendem Versuch zu vergleichen. Das Salicylat-Ekg. zeigt etwas erhöhte Frequenz. QRS 1 ist von 0,03 auf 0,05 Sek. verbreitert. S—T wegen Wellenlinie der ganzen Stromkurve kaum zu beurteilen. T 1 (im Normal-Ekg. positiv) und T 2 (isoelektrisch) werden beide diphasisch, klein. Das vorher negative T 3 wird leicht positiv.

Kaninchen 16: 3030 g. Calcium-Aspirin 1,0 g/kg subcutan. Normaltemperatur 39,8°, 6 Stunden nach Salicylat 37,6°.

In diesem Versuch wurde zwei Stunden nach der Salicylatinjektion, als das Tier noch nicht völlig aus der Narkose erwacht war, ein Ekg. gemacht, um zu sehen, ob schon nach dieser Zeit evtl. Ekg.-Veränderungen auftreten. Dieses Ekg. zeigt eine Veränderung der Form und Größenverhältnisse von QRS zueinander, auch ist QRS von 0,025 auf 0,03 Sek. verbreitert. T 1 wesentlich abgeflacht, T 2 eher verstärkt positiv, das negative T 3 wird positiv.

Das zweite Salicylat-Ekg. 4 Stunden später, also 6 Stunden nach der Salicylat-Injektion läßt in allen Abl. eine nochmalige Verbreiterung von QRS auf 0,05 Sek. erkennen. T 1 ist nicht mehr breit konvex, sondern klein, dem P ähnlich sehend. T 2 ist isoelektrisch und T 3 wieder leicht negativ geworden.

Kaninchen 17: 3530 g. Calcium-Aspirin 0,3 g/kg intravenös. Normaltemperatur 38,9°, 6 Stunden nach Salicylat 37,6°.

In den Versuchen mit intravenöser Salicylat-Injektion wurde stets eine Stunde nach der Injektion das erste Ekg. aufgenommen. Dieses zeigt hier einige Veränderungen in Form und Größe von QRS, in allen Abl., sonst aber weicht es nicht von der Normalkurve ab. Das Ekg. nach 6 Stunden weist weitere QRS-Veränderungen geringen Grades auf. T 1+2 sind deutlicher ausgeprägt, Ekg. sonst nicht verändert.

Kaninchen 18: 3300 g. Calcium-Aspirin 0,4 g/kg intravenös. Normaltemperatur 39,1°, 6 Stunden nach Salicylat 38,5°.

Salicylat-Ekg. nach einer Stunde: P 1+2 sind vergrößert, Abl. III wegen Unruhe des Tieres unregelmäßig. Nach 6 Stunden: P 1+2 haben wieder die ursprüngliche Größe, P 3 ist isoelektrisch geworden. R 3 kaum mehr angedeutet. T 1 niedriger, T 2 diphasisch, klein, annähernd isoelektrisch. T 3 unverändert.

Kaninchen 19: 2440 g. Calcium-Aspirin 0,5 g/kg intravenös. Normaltemperatur 38,5°. Siehe Abb. 4.

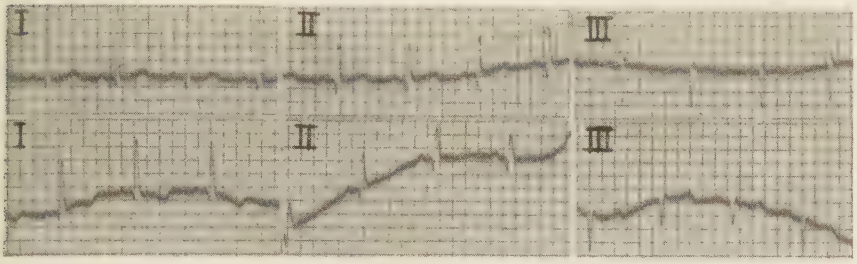


Abb. 4. a) Normal-Ekg. b) Salicylat-Ekg.

Ekg. eine Stunde nach der Salicylatinjektion (Abb. 4 b): QRS in allen Abl. proportional etwas kleiner, in der Breite jedoch von 0,025 auf ca. 0,03 bis 0,04 ausgedehnt. T 1, vorher deutlich positiv, ist negativ geworden, T 2 isoelektrisch und das vorher angedeutet negative T 3 deutlich diphasisch. Nach 6 Stunden kein Ekg. gemacht.

Kaninchen 20: 2850 g. Calcium-Aspirin 0,6 g/kg intravenös. Normaltemperatur 38,8°.

Ekg. eine Stunde nach der Salicylatinjektion: P 2 vergrößert. QRS in Abl. III in den Größenverhältnissen nicht einheitlich verändert. Leichte Depression von S—T 1. T 1 stark abgeflacht, annähernd isoelektrisch. Das vorher angedeutet negative T 2 wird deutlich diphasisch, ebenfalls das vorher stark negative T 3. Ca. eine Stunde nach der Aufnahme dieses Ekg. machte das Tier Exitus.

Kaninchen 21: 1600 g. Calcium-Aspirin 0,5 g/kg oral. Normaltemperatur 38,5°, 6 Stunden nach Salicylat 38,2°.

Der großen Amplituden von QRS wegen wurde die Verstärkung 4 verwendet (bei den übrigen Aufnahmen Verstärkung 5). Das Salicylat-Ekg. nach 6 Stunden weist verkleinerte P in allen Abl. auf. T 2 stark abgeflacht, diphasisch.

Kaninchen 22: 3250 g. Calcium-Aspirin 0,8 g/kg oral. Normaltemperatur 38,7°, 6 Stunden nach Salicylat 37,3°.

Das Salicylat-Ekg. weist in allen Abl. etwas veränderte Größenverhältnisse von QRS auf. T 2 ist unbedeutend abgeflacht. Ekg. sonst unverändert.

Kaninchen 23: 1430 g. Calcium-Aspirin 1,1 g/kg oral. Normaltemperatur 38,4°, 6 Stunden nach Salicylat 37,7°.

Im Salicylat-Ekg. nach 6 Stunden ist Q 3 geknotet, das vorher deutliche P 1 fast isoelektrisch. S—T 1+2 beginnen unter der Isolinie und verlaufen zu überhöhten, zugespitzten T 1+2.

Kaninchen 24: 2100 g. Calcium-Aspirin 1,4 g/kg oral. Normaltemperatur 39,1°, 6 Stunden nach Salicylat 38,7°.

Das Salicylat-Ekg. zeigt proportional vergrößerte QRS in Abl. I. S—T 1 beginnt nicht mehr über, sondern auf der Isolinie. T 1 stark abgeflacht, T 2 negativ, T 3 verstärkt negativ.

Kaninchen 25: 2040 g. Calcium-Aspirin 1,6 g/kg oral. Normaltemperatur 39°, 6 Stunden nach Salicylat 37,8°. Siehe Abb. 5.

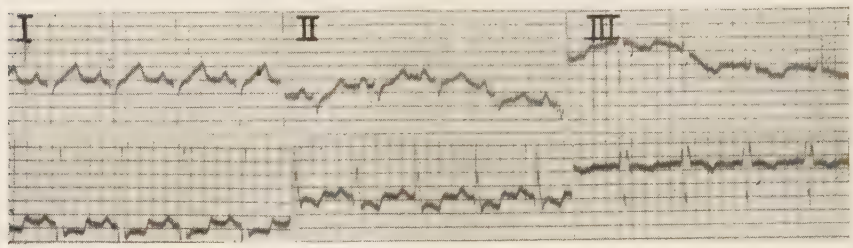


Abb. 5. a) Normal-Ekg. b) Salicylat-Ekg.

Salicylat-Ekg. nach 6 Stunden: QRS sind in den Größenverhältnissen zueinander in allen Abl. verändert, z. T. aufgespalten (in Abl. II und III). Auch weist QRS in allen Abl. eine Verbreiterung von 0,03 auf 0,04 Sek. auf. Starke Depression der S—T-Strecke in Abl. I und II. Die vorher positiven T 1+2 sind diphasisch geworden, T 3 ist weniger deutlich negativ als zuvor.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse:

a) Der *Rhythmus* bleibt stets regelmäßig.

b) Außer der Tachycardie im Normal-Ekg. von Kaninchen 9 ist die Frequenz nur in einem einzigen Fall gesteigert.

c) P 1 wird in 2 Fällen, P 2 in einem Fall größer. Kleiner wird P 1 ebenfalls in 2 Fällen und P 2 in einem Fall. P 3 wird in einem Falle negativ. In einem weiteren Versuch ist P 2+3 nur vorübergehend etwas größer.

d) Die Distanz P—Q ist nie verlängert.

e) QRS ist, meistens in allen Ableitungen, in 8 Fällen unregelmäßig, in 2 Fällen proportional in der Größe verändert. In 5 Fällen, und zwar stets in den Versuchen mit hohen Salicylatdosen, ist die Zeit von QRS um 0,01 bis 0,025 Sek. verlängert.

f) S—T 1 ist in 7 Fällen, S—T 2 in 4 Fällen und S—T 3 in einem Fall gesenkt, teils ganz, teils nur vertieft beginnend, aber zu positivem T aufsteigend.

g) T 1 ist flach in 7, diphasisch in 2 und negativ in 3 Fällen.
T 2 ist flach in 2, isoelektrisch in 2, diphasisch in 5 und negativ in 2 Fällen.
T 3 ist flach in 2, diphasisch in 2 und positiv in 3 Fällen. (Bei den Normal-Ekg. wurde T 3 bisher regelmäßig negativ gefunden).

Somit ergeben unsere Versuche: Nach einmaliger — und zwar sowohl subkutaner, intravenöser wie auch oraler — Verabreichung hoher Dosen Calcium-Aspirin am narkotisierten Tier finden sich ausgesprochen pathologische Veränderungen im Ekg. Diese Veränderungen betreffen vorwiegend Dauer und Größenverhältnisse von QRS, die Lage der S—T-Strecke zur Isolinie sowie die Höhe der T-Zacke. Der Grad dieser Ekg.-Veränderungen ist ungefähr proportional der Größe der verabreichten Mengen Calcium-Aspirin. Es läßt sich daraus schließen, daß das Calcium-Aspirin am narkotisierten Tier sehr wohl einen Myocardschaden verursachen kann, wenn es in genügend großer Menge gegeben wird.

b) chronische Versuche.

Nachfolgende Untersuchungen sollen zeigen, ob auch während längerer Zeit täglich verabreichte kleine bis mittelgroße Mengen Calcium-Aspirin Ekg.-Veränderungen zu verursachen vermögen, welche auf eine Schädigung des Myocards hinweisen würden. Es stehen diese Versuche in Analogie zur Verwendung von Salicylaten als Antineuralgica, welche in solchen Fällen oft während mehrerer Tage und Wochen eingenommen werden.

Auch in dieser Versuchsreihe wurden vorerst in Narkose die Normal-Ekg. aufgenommen. Sodann erhielten die Kaninchen täglich eine bestimmte Menge Calcium-Aspirin subcutan oder oral verabreicht. Bei drei Versuchstieren wurde ein einmaliger Wechsel in der Dosierung vorgenommen. In Abständen von 6—7 Tagen wurden mehrere Ekg. von diesen Tieren, wiederum in Narkose, aufgenommen. Diese Ekg. werden sowohl mit dem Normal-Ekg. wie auch unter sich verglichen.

Versuchsprotokolle und Elektrokardiogramme.

Kaninchen 26: 1740 g. Normaltemperatur 39,4°. Normal-Ekg. am *11. Nov. 1940.* Anschließend wurden täglich 0,1 g/kg Calcium-Aspirin subcutan injiziert.

Salicylat-Ekg. vom *16. Nov. 1940* (Gewicht 1750 g, Temperatur 39,6°): QRS 2 ist proportional, QRS 3 ungleichmäßig vergrößert. Depression von S—T 1. T 1+2 sind abgeflacht, diphasisch geworden.

Salicylat-Ekg. vom *23. Nov. 1940* (Gewicht 1850 g, Temperatur 39,6°): Depression von S—T 1 ist wieder aufgehoben. T 1+2 ist wieder erhöht, T 3 stärker negativ.

Salicylat-Ekg. vom *30. Nov. 1940* (Gewicht 1900 g, Temperatur 39,5°): Etwas erhöhte Frequenz. P 1+2 kleiner. Q 1+2 vertieft, QRS in allen Abl. kaum meßbar verbreitert. T 1+2 ist wiederum deutlich abgeflacht, T 3 annähernd isoelektrisch. Exitus 1./2. Dez. 1940.

Kaninchen 27: 1880 g. Normaltemperatur 39°. Normal-Ekg. am *14. Nov. 1940.* Anschließend wurden täglich 0,1 g/kg Calcium-Aspirin subcutan injiziert.

Salicylat-Ekg. vom *21. Nov. 1940* (Gewicht 1735 g, Temperatur 38,9°): Frequenz etwas erhöht. P 1+2 kleiner, sonst weist das Ekg. keine Veränderungen auf.

Salicylat-Ekg. vom *28. Nov. 1940* (Gewicht 1850 g, Temperatur 39,1°): Frequenz unverändert. T 2 klein-diphasisch, annähernd isoelektrisch. Im übrigen unverändert. Exitus des Tieres eine Stunde nach Aufnahme des Ekg.

Kaninchen 28: 3100 g. Normaltemperatur 38,9°. Normal-Ekg. am *14. Nov. 1940.* Bis zum 28. Nov. 1940 wurden täglich 0,1 g/kg Calcium-Aspirin subcutan injiziert.

Salicylat-Ekg. vom *21. Nov. 1940* (Gewicht 2880 g, Temperatur 39,1°): T 1+2 unbedeutend abgeflacht, sonst keine Veränderungen.

Salicylat-Ekg. vom *28. Nov. 1940* (Gewicht 3050 g, Temperatur 38,7°): QRS 3 in den Größenverhältnissen unregelmäßig verändert. T 2 wird schwach negativ, T 3 verstärkt negativ.

Anschließend erhielt das Tier täglich 0,5 g/kg Calcium-Aspirin subcutan. Salicylat-Ekg. vom *6. Dez. 1940* (Gewicht 3020 g, Temperatur 38,8°): Abl. I und III durch Muskelzittern etwas gestört. QRS ungleichmäßig verändert, allgemein etwas kleinere Amplitudengröße (in allen Abl.). T 2 wieder deutlich positiv, T 3 nur noch schwach negativ, annähernd isoelektrisch.

Kaninchen 29: 2580 g. Normaltemperatur 39,2°. Normal-Ekg. am *9. Okt. 1940.* Dieses Versuchstier erhielt bis zum 17. Okt. 1940 inkl. täglich 0,5 g/kg Calcium-Aspirin subcutan verabreicht, vom 18. bis zum 29. Okt. 1940 nur noch die halbe Dosis.

Salicylat-Ekg. vom *11. Okt. 1940* (Gewicht 2510 g, Temperatur 39,5°): QRS in Abl. III etwas kleiner, wovon Q geknotet. T 1 bedeutend abgeflacht, T 2, welches vorher annähernd isoelektrisch war, ist hier deutlich positiv. Das vorher stark negative T 3 ist noch leicht negativ.

Salicylat-Ekg. vom *14. Okt. 1940* (Gewicht 2235 g, Temperatur 39,1°): QRS in Abl. I und II gleichmäßig, in Abl. III ungleichmäßig vergrößert. Im übrigen ist das Ekg. kaum verändert.

Salicylat-Ekg. vom *25. Okt. 1940* (Gewicht 2100 g, Temperatur 39,2°): Das bisher schwach positive P 3 ist hier deutlich negativ. QRS 3 ungleichmäßig verändert. QRS-Breite in Abl. I und II, welche bisher 0,025 Sek. betrug, ist um ca. 0,01 Sek. vergrößert. T 1 wieder aufgerichtet, entsprechend Normal-Ekg., T 2 erneut abgeflacht, annähernd isoelektrisch. T 3 verstärkt negativ.

Wegen starker Abmagerung des Tieres wurde die Salicylat-Verabreichung vom 30. Oktober an sistiert, in der Folge jedoch wurden weitere Ekg. aufgenommen.

Ekg. vom *1. Nov. 1940,* also unmittelbar nach Absetzen der Salicylatverabreichung (Gewicht 2090 g, Temperatur 39,1°): P 1+2 nur noch angedeutet positiv, P 3 invertiert, also wieder (schwach) positiv. QRS gleichmäßig verkleinert, Breite jedoch unverändert gegenüber vorheriger Aufnahme. T 1 sehr klein, diphasisch, T 2 leicht negativ, das negative T 3 stark abgeflacht.

Ekg. vom *15. Nov. 1940* (Gewicht 2285 g, Temp. 38,4°): P 1 wieder verstärkt positiv, P 3 erneut negativ. QRS in allen Abl. gleichmäßig und stark vergrößert, die QRS-Breite beträgt in allen Abl. wieder 0,025 Sek. T 1 deutlich diphasisch, T 2 eher negativ, T 3 kaum verändert.

Kaninchen 30: 3120 g, Normaltemperatur 39,1°. Normal-Ekg. am *14. Okt. 1940.* Auch dieses Versuchstier erhielt bis zum 17. Okt. inkl. täglich 0,5 g/kg Calcium-Aspirin subcutan, vom 18.—29. Oktober inkl. nur noch die halbe Dosis. (Siehe Abbildung 6.)

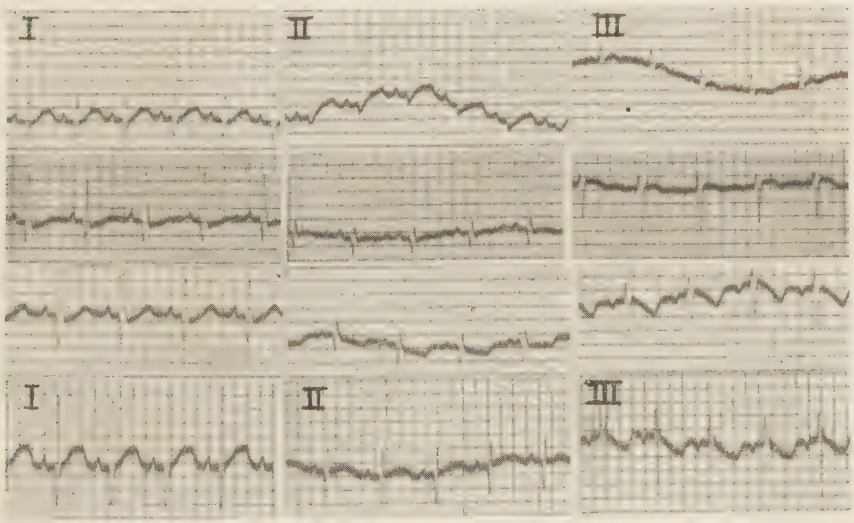


Abb. 6. a) Normal-Ekg. b) Salicylat-Ekg. vom 25. Okt. 1940. c) Ekg. vom 1. Nov. 1940. d) Ekg. vom 15. Nov. 1940.

Salicylat-Ekg. vom *25. Okt. 1940* (Gewicht 2220): P 3 invertiert. QRS 2, im Normal-Ekg. kaum angedeutet, ist hier deutlich ausgeprägt, wenn auch klein. S—T 1 gesenkt, zu einem isoelektrischen T 1 emporsteigend. T 2 stark abgeflacht, annähernd isoelektrisch.

Ekg. vom *1. Nov. 1940,* also unmittelbar nach Absetzen der Salicylatverabreichung, die wegen sehr starker Abmagerung des Tieres (1950 g) am 30. Okt. sistiert wurde: P 3 noch deutlicher negativ als zuvor. S—T 1 noch gesenkt, T 1 jedoch wieder deutlich positiv. T 2 negativ geworden, T 3 verstärkt negativ.

Ekg. vom *15. Nov. 1940* (Gewicht 2275 g): QRS in allen Abl. proportional vergrößert. Depression von S—T 1 wieder aufgehoben. T 1 verstärkt positiv, T 2 wieder positiv geworden.

Kaninchen 31: 1475 g. Normaltemperatur 39,1°. Normal-Ekg. vom *15. Nov. 1940.* Dieses Versuchstier erhielt täglich 0,2 g/kg Calcium-Aspirin oral verabreicht.

Salicylat-Ekg. vom *22. Nov. 1940* (Gewicht 1400 g, Temperatur 39°): Frequenz gesteigert. P 2 etwas erhöht; sonst unverändert.

Salicylat-Ekg. vom *29. Nov. 1940* (Gewicht 1480 g, Temperatur 39,2°): Frequenz noch weiterhin gesteigert. Das schon bisher negative P 3 ist deutlicher ausgeprägt. Sonst nicht wesentlich verändert.

Kaninchen 32: 1560 g, Normaltemperatur 38,8°. Normal-Ekg. vom *18. Nov. 1940.* Dieses Versuchstier erhielt ebenfalls täglich 0,2 g/kg Calcium-Aspirin oral verabreicht.

Salicylat-Ekg. vom *23. Nov. 1940* (Gewicht 1300 g, Temperatur 39°): P 3, vorher deutlich negativ, ist hier invertiert. T 1+2 sind stark überhöht, letzteres von einer bedeutend über der Isolinie liegenden S-2-Zacke abgehend (T 1+2 erinnern an sogenannte «Koronar-T»). Das Tier kam unmittelbar nachher, das heißt wenige Minuten nach dem Ekg., ad exitum.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

Es wird aus jedem Versuch dasjenige Ekg. berücksichtigt, welches die stärksten Veränderungen im Vergleich zum Normal-Ekg. aufweist, nachdem das Versuchstier während einer gewissen Zeit täglich eine bestimmte Menge Calcium-Aspirin erhielt. Es ist dies somit eine Zusammenstellung pathologischer Veränderungen von 7 Ekg. aus ebenso vielen Versuchen.

a) *Rhythmus* stets unverändert.
b) Die *Frequenz* ist in 3 Fällen gesteigert.
c) P 1+2 ist in 2 Fällen kleiner, P 3 zweimal invertiert und in einem weitern Falle stärker negativ.
d) Die Strecke P—Q ist zeitlich unverändert.
e) Q 1+2 in einem Falle vertieft. QRS ist in einem Falle in allen Abl. verkleinert, QRS der III. Abl. in einem Falle gleichmäßig vergrößert, in einem weitern Falle unregelmäßig verändert.

f) S—T 1 in einem Falle gesenkt.
g) T 1 zweimal abgeflacht, einmal diphasisch, einmal isoelektrisch und in einem weitern Falle überhöht.
T 2 ist ebenfalls zweimal abgeflacht, zweimal negativ, in einem Fall überhöht und einmal diphasisch.
T 3 ist einmal schwächer und zweimal stärker negativ.

Zusammenfassend ergeben unsere Versuche, daß auch die Verabreichung kleinerer Mengen Calcium-Aspirin Ekg.-Veränderungen hervorrufen kann, sofern diese Mengen während längerer Zeit (1—3 Wochen) täglich verabreicht werden. Doch waren in diesen Versuchen die Veränderungen nicht so konstant und auch bedeutend geringeren Grades. Nebst Größen- und Richtungsänderungen von P betraf es in diesen Fällen zumeist Größe und Richtung der T-Zacke, während QRS und die Strecke S—T in diesen Versuchen weniger Veränderungen zeigen.

Von den beiden Kaninchen 29 und 30 zeigt eines der Ekg., welche 15 Tage nach der letzten Salicylat-Injektion aufgenommen wurden, ungefähr die gleichen pathologischen Veränderungen wie die entsprechenden Salicylat-Ekg., nur die QRS-Breite ist wieder normalisiert. Das Ekg. des zweiten Tieres hingegen hat sich, vor allem in den wesentlichen Elementen S—T und T, wieder stark dem Normal-Ekg. angeglichen.

III. Salicylatversuche am nichtnarkotisierten Tier.

Obgleich die Kontrollversuche zeigten, daß das Evipan keine bedeutenden Veränderungen des Ekg. verursacht, so war es doch von Interesse, zu untersuchen, ob das Calcium-Aspirin auch am nichtnarkotisierten Tiere solch starke Ekg.-Veränderungen hervorzurufen vermöge, wie sie in den akuten Salicylatversuchen am narkotisierten Tier auftraten. Es wurden daher 5 Versuche in folgender Weise durchgeführt: Von den Versuchstieren wurde vorerst in gleicher Weise wie bei Kaninchen 1—3 (cf. Kontrollversuche) das Normal-Ekg. aufgenommen, worauf den Kaninchen das Calcium-Aspirin subcutan oder oral verabreicht wurde. Sechs Stunden später wurde dann in selber Weise, also ebenfalls ohne Narkose, das Salicylat-Ekg. gemacht, welches mit dem Normal-Ekg. verglichen wird. Auch hier wurde vor der Injektion sowie sechs Stunden später die Temperatur gemessen und notiert.

Versuchsprotokolle und Elektrokardiogramme:

Kaninchen 33: 1580 g. Calcium-Aspirin 1,0 g/kg subcutan. Normaltemperatur 38,1°, nach Salicylat 37,5°.

Das Salicylat-Ekg. 6 Stunden nach der Injektion zeigt ein unbedeutend abgeflachtes T 1, dementsprechend ist auch T 3 weniger stark negativ. Weitere Veränderungen sind nicht festzustellen.

Kaninchen 34: 1400 g. Calcium-Aspirin 1,2 g/kg subcutan. Normaltemperatur 38,7°, nach Salicylat 37,7°.

Das entsprechende Salicylat-Ekg. weist keine Veränderungen von Bedeutung auf.

Kaninchen 35: 1550 g. Calcium-Aspirin 1,4 g/kg oral. Normaltemperatur 38,3°, nach Salicylat 38°.

Im Salicylat-Ekg. ist eine starke Frequenzsteigerung festzustellen. P 1+2 sind kleiner, T 3 weniger stark negativ als zuvor, annähernd isoelektrisch.

Kaninchen 36: 1450 g. Calcium-Aspirin 1,5 g/kg oral. Normaltemperatur 38,9°, nach Salicylat 38,4°.

Das Salicylat-Ekg. weist eine bedeutende Frequenzabnahme auf. QRS sind in Abl. I und III gleichmäßig vergrößert. T in allen Abl. etwas vergrößert und zugespitzt.

Kaninchen 37: 1500 g. Calcium-Aspirin 1,6 g/kg oral. Normaltemperatur 38,5°, nach Salicylat 37,6° (s. Abb. 7).

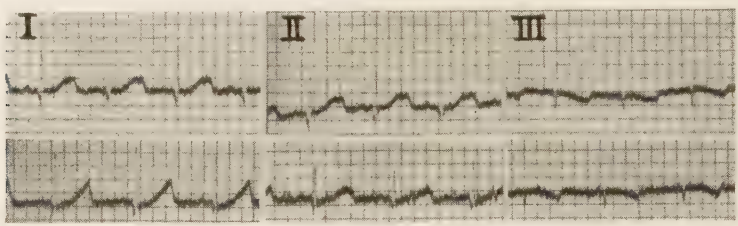


Abb. 7. a) Normal-Ekg. b) Salicylat-Ekg.

Auch in diesem Salicylat-Ekg. ist eine Bradycardie festzustellen. QRS 1 wenig und gleichmäßig vergrößert, auch ist in Abl. I und II die Breite von QRS vergrößert, ca. von 0,02 auf 0,025 Sek. Eine Depression von S—T 1+2 ist insofern vorhanden, als diese Strecke von S unter der Isolinie beginnend zu positivem T 1 bzw. 2 aufsteigt. T 1+2 selbst sind erhöht und zugespitzt.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse:

a) Der *Rhythmus* ist unverändert.
b) Die Frequenz ist in einem Falle gesteigert, in zwei Fällen herabgesetzt.
c) P 1+2 sind in einem Fall kleiner.
d) P—Q ist nicht verlängert.

e) QRS in Abl. I zweimal, in Abl. III einmal gleichmäßig vergrößert. Die Breite von QRS 1+2 ist einmal ca. von 0,02 auf 0,025 Sek. erhöht.

f) In einem Fall findet sich eine Depression des Anfangsteils der S—T-Strecke.

g) T 1 ist in einem Falle etwas abgeflacht, in zwei Fällen dagegen etwas größer.
T 2 ist in einem Falle vergrößert.
T 3 ist einmal schwächer und einmal stärker negativ als im entsprechenden Normal-Ekg.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß nach der Verabreichung hoher Dosen unseres Salicylates am nichtnarkotisierten Tier nur geringe Ekg.-Veränderungen aufzutreten pflegten. Diese Veränderungen verteilen sich ungefähr gleichmäßig auf alle Elemente der elektrokardiographischen Stromkurve, doch traten sie stets nur vereinzelt auf. Auf eine bedeutende Myocardschädigung kann aus vorliegenden Ekg. nicht geschlossen werden, und somit scheint also die Salicylat-Verabreichung beim nichtnarkotisierten Tier ohne Folgen zu bleiben.

Die von *Vinci* wie auch von *Müller* gefundenen, für Kaninchen tödlichen Dosen Acetylsalicylsäure von 1,2 g/kg subcutan, bzw. 1,6 g/kg oral haben sich auch in vorliegenden Versuchen bestätigt.

IV. Dmelcos-Salicylatversuche.

(Salicylatversuche am fiebernden Tier.)

Da die angeblichen Herzschädigungen am fiebernden Menschen beobachtet wurden, versetzten wir nun das Versuchstier, um die normalen Verhältnisse nachzuahmen, in einen Zustand der Hyperthermie. Dazu eignet sich am besten die atoxische Vakzine «*Dmelcos*»[2]. Um die Hyperthermie nicht zu beeinflussen und auch jene Komponente auszuschalten, welche in vorherigen Versuchen doch zu einer Herzschädigung beigetragen hat, wurde in den folgenden Versuchen von der Narkose abgesehen.

a) akute Versuche.

Diese Versuche sollen die Frage abklären, ob einmalige Ver-

[2] Für die unspezifische Hyperthermie im Tierversuch hat sich uns am wirksamsten die atoxische Vaccine «*Dmelcos*» der Specia erwiesen.

abreichung großer Mengen Salicylates am fiebernden Tier einen Myocardschaden verursachen könne.

Nach Temperaturmessung und Aufnahme des Normal-Ekg. wurde den Kaninchen «*Dmelcos*» 1,0 ccm intravenös injiziert, wodurch im Verlauf von 2—3 Stunden die Körpertemperatur erheblich gesteigert wurde. Nach 3 Stunden wurde erneut die Temperatur gemessen und anschließend ein zweites Ekg., das «Fieber-Ekg.», aufgenommen. Dieses hatte zu zeigen, ob nicht vielleicht durch den Einfluß des Fiebers allein schon Veränderungen im Ekg. auftreten könnten. Unmittelbar darauf erhielten die Tiere eine bestimmte Menge Calcium-Aspirin verabreicht, teils subcutan, teils oral. Weitere 6 Stunden später wurde dann ein drittes Ekg., das «Salicylat-Ekg.», gemacht, welches mit den beiden ersten Aufnahmen verglichen wird.

Versuchsprotokolle und Elektrokardiogramme.

Kaninchen 38: 1220 g. Normaltemperatur 39,1°. Calcium-Aspirin 0,8 g/kg subcutan.

Fieber-Ekg. (Temperatur 40,2°): Ohne wesentliche Veränderung. Die Frequenz ist in den beiden ersten Ekg. von Abl. zu Abl. wechselnd.

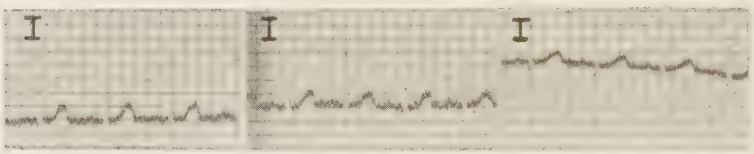
Salicylat-Ekg. (Temperatur 38°): P 1 ist etwas kleiner. QRS 3 ist sehr klein, fast isoelektrisch geworden, T 1 abgeflacht.

Kaninchen 39: 1530 g. Normaltemperatur 39°. Calcium-Aspirin 1,1 g/kg subcutan.

Fieber-Ekg. (Temperatur 40°): T 1 ist etwas niedriger und zweigipflig geworden.

Salicylat-Ekg. (Temperatur 38,6°): QRS 3 in der Größe unregelmäßig verändert. T 1 wieder spitz, aber kleiner als im Normal-Ekg. T 2 spitz erhöht, T 3 weniger stark negativ.

Kaninchen 40: 1530 g. Normaltemperatur 38,5°. Calcium-Aspirin 1,2 g/kg subcutan (s. Abb. 8).



a) b) c)

Abb. 8. a) Normal-Ekg. b) Fieber-Ekg. c) Salicylat-Ekg.

Fieber-Ekg. (Temperatur 39,4°): Frequenz nur in Abl. I etwas beschleunigt. T 1 unbedeutend abgeflacht. Wegen starken Muskelzitterns in Abl. II und III sind die betr. Abl. im Normal-Ekg. nicht zu analysieren.

Salicylat-Ekg. (Temperatur 38,1°): QRS 1+2 gleichmäßig etwas kleiner. T 1 ist noch etwas flacher, T 2 annähernd isoelektrisch geworden.

Siehe Abbildung 8. Wegen starken Muskelzitterns in den Abl. II und III ist von jedem Ekg. nur Abl. I beigefügt.

Kaninchen 41: 1600 g. Normaltemperatur 38,5°. Calcium-Aspirin 1,6 g/kg oral.

Fieber-Ekg. (Temperatur 40,6°): P und T in Abl. II unbedeutend abgeflacht. Im übrigen unverändert.

Salicylat-Ekg. (Temperatur 38,3°): P und T in Abl. II wieder deutlich ausgeprägt. S—T 1 etwas unter der Isolinie beginnend, zu unverändert positivem T 1 aufsteigend. T 3 annähernd isoelektrisch (Exitus des Tieres in der folgenden Nacht).

Kaninchen 42: 1370 g. Normaltemperatur 39,1°. Calcium-Aspirin 1,6 g/kg oral.

Fieber-Ekg. (Temperatur 40°): QRS 3 nur noch angedeutet zu sehen. T 1+2 etwas abgeflacht.

Salicylat-Ekg. (Temperatur 38,8°): QRS entspricht in allen Abl. dem Fieber-Ekg., die übrigen Anteile entsprechen dem Normal-Ekg.

Kaninchen 43: 1510 g. Dieses Kaninchen hatte aus unbekannten Gründen bereits Fieber, weshalb von der *Dmelcos*-Injektion abgesehen wurde. Somit wurden auch nur zwei Ekg. benötigt. Erste Temperaturmessung ergab 40,7°. Calcium-Aspirin 1,7 g/kg oral.

Salicylat-Ekg. (Temperatur 39,2°): Außer einer Frequenzabnahme läßt dieses Ekg. trotz sehr deutlicher Form keine Veränderungen nachweisen. Exitus des Tieres in der folgenden Nacht.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse:

Die Veränderungen, welche die Fieber-Ekg. aufweisen, sind sehr unbedeutender Natur. Ausnahmsweise ist in einer Abl. einmal QRS etwas verändert oder das T unwesentlich abgeflacht. Auch die Salicylat-Ekg. zeigen keine Veränderungen schwerwiegender Art, wie aus folgender Zusammenstellung ersichtlich ist:

a) *Rhythmus* unverändert.
b) Die *Frequenz* ist nur einmal in allen Abl. gleichmäßig herabgesetzt.
c) P 1 ist in einem Falle etwas kleiner.
d) P—Q sowie QRS sind in der Zeitdauer stets unverändert.
e) QRS sind einmal in Abl. I und II gleichmäßig kleiner.
QRS 3 ist einmal unregelmäßig verändert und in einem weitern Falle fast isoelektrisch.
f) S—T beginnt in einem Falle unter der Isolinie, um dann zu einem positiven T aufzusteigen.
g) T 1 ist dreimal etwas abgeflacht, T 2 und T 3 je einmal.

Nach vorliegenden Ekg. zu schließen, erfolgt auch beim fiebernden (nichtnarkotisierten) Tier keine Myocardschädigung nach einmaliger Salicylatverabreichung in großer Dosis.

b) chronische Versuche.

Nachfolgende Untersuchung soll zeigen, ob das fiebernde Tier unter mehrtägiger Salicylatwirkung eine Myocardschädigung erleidet oder ob von ihm diese tägliche Salicylat-Verabreichung ohne Schaden ertragen wird.

Es wurde auch bei diesen Versuchstieren vorerst das Normal-Ekg. aufgenommen. Sodann erhielten die Kaninchen täglich je 1,0 ccm *Dmelcos* intravenös und 3 Stunden später 0,5 g/kg Calcium-Aspirin subcutan oder oral verabreicht. Dabei wurde auch stets zweimal die Temperatur gemessen, um deren Anstieg vor der Salicylat-Verabreichung festzustellen. Am 7. und 10. Tag wurden sodann die Salicylat-Ekg. aufgenommen.

Versuchsprotokolle und Elektrokardiogramme.

Kaninchen 44: 1490 g. Normaltemperatur 38,6°. Normal-Ekg. vom *26. Nov. 1940.* Es wurden täglich 0,5 g/kg Calcium-Aspirin subcutan injiziert.

Salicylat-Ekg. vom *3. Dez. 1940* (Gewicht 1260 g, Temperatur 38° vor, 39,7° nach der *Dmelcos*-Injektion): Dieses Ekg. entspricht außer einer aufgetretenen Bradycardie ungefähr dem Normal-Ekg. Das zweigipflige T in Abl. I und III der Normalkurve ist hier in eine gleichmäßig abgerundete T-Zacke verwandelt.

Salicylat-Ekg. vom *6. Dez. 1940* (Gewicht 1190 g, Temperatur 38,7° vor, 40° nach der *Dmelcos*-Injektion): Dieses Ekg. weist wieder die Frequenz des Normal-Ekg. auf. QRS 2 sind nicht mehr deutlich zu erkennen. Im übrigen entspricht das Ekg. jenem vom 3. Dez. 1940.

Kaninchen 45: 1400 g. Normaltemperatur 38,°; Temperatur nach *Dmelcos* 40°. Es wurden täglich 0,5 g/kg Calcium-Aspirin oral verabreicht.

Gleich den akuten Versuchen wurde hier zur Kontrolle ein Fieber-Ekg. aufgenommen, welches jedoch vollständig dem Normal-Ekg. entspricht.

Salicylat-Ekg. vom *3. Dez. 1940* (Gewicht 1430 g, Temperatur 39,1° vor, 40,4° nach der *Dmelcos*-Injektion): QRS 1+3 zeigen kleinere Amplituden, T 3 ist weniger stark negativ.

Salicylat-Ekg. vom *6. Dez. 1940* (Gewicht 1460 g, Temperatur 38,8° vor, 40,4° nach der *Dmelcos*-Injektion): T 3 ist noch flacher, im übrigen entspricht das Ekg. der Aufnahme vom 3. Dez. 1940.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse:

Ein zur Kontrolle aufgenommenes Fieber-Ekg. stimmt mit dem Normal-Ekg. vollständig überein.

Die Salicylat-Ekg. weisen in einem Fall eine Bradycardie in allen Abl. auf. QRS 1, 2 und 3 sind je einmal unbedeutend verändert. In einem Falle zeigt T 3 in zwei Aufnahmen eine Abflachung bzw. Verminderung der Negativität.

Auf eine ausgesprochene Myocardschädigung durch tägliche Salicylat-Verabreichung kann aus vorliegenden Versuchen am fiebernden Tier nicht geschlossen werden.

C. Besprechung der Versuchsresultate.

Zu Frage I: Kann die Evipan-Narkose allein schon eine Herzschädigung verursachen und damit einen Einfluß auf das Ekg. ausüben?

Diese Frage kann auf Grund vorliegender Versuchsergebnisse nach intramuskulärer Evipan-Injektion im allgemeinen verneinend beantwortet werden. Unbedeutende Abflachung der T-Zacke trat nur vereinzelt auf, recht häufig jedoch war eine Erhöhung der Frequenz zu beobachten. Nach neuester Untersuchung von *Emmelin* wirkt Evipan dadurch steigernd auf die Schlagfrequenz des Herzens, daß es die hemmende Wirkung des tonischen Impulsstromes in den Vagusfasern vermindert, also einen vaguslähmenden Effekt ausübt. Doch konnte dieser Faktor unsere Untersuchungen nicht beeinflussen.

Zur Frage II: a) Treten nach einmaliger Verabreichung einer hohen Dosis Calcium-Aspirin beim narkotisierten Versuchstier Herzschädigungen auf, welche deutlich als solche im Ekg. erkannt werden können?

In dieser Versuchsgruppe, also nach einmaliger subcutaner, intravenöser oder oraler Verabreichung hoher Calcium-Aspirin-Dosen finden sich am narkotisierten Tier ausgesprochen pathologische Ekg.-Veränderungen, welche auf eine Myocardschädigung hinweisen. Es ist besonders auffallend, wie der Grad dieser Ekg.-Veränderungen ungefähr proportional ist der Größe der verabreichten Salicylat-Mengen. Es betrifft in diesen Veränderungen gelegentlich die P-Zacke, in den meisten Fällen aber den QRS-Komplex wie auch die Nachschwankung. Die P-Veränderungen als Ausdruck sinus-aurikularer Reizleitungsstörung betreffen meist nur veränderte Größenverhältnisse, in einem Fall hingegen ist P 3 invertiert. Sehr mannigfach sind die oft ungleichmäßig veränderten Größenverhältnisse von QRS als Ausdruck ventrikulärer Reizleitungsstörung; besonders charakteri-

stisch ist dafür auch die Verzögerung im zeitlichen Ablauf von QRS, wie dies in 5 Fällen auftrat. Verzögerte Erregungsausbreitung in der Kammermuskulatur ist ebenfalls in zahlreichen Fällen dargestellt durch die oft sehr auffälligen Veränderungen der Nachschwankung — wir finden oft recht ausgesprochene Depression der S—T-Strecke, zudem abgeflachtes, isoelektrisches, diphasisches und zuweilen stark negatives T in mehreren Ableitungen.

b) Können auch kleinere, während längerer Zeit täglich verabreichte Mengen Calcium-Aspirin am narkotisierten Tier Ekg.-Veränderungen hervorrufen?

Auch in diesen Fällen traten ähnliche Ekg.-Veränderungen auf, wie sie in den akuten Versuchen zu sehen waren, doch traten sie nicht so regelmäßig in Erscheinung und waren auch bedeutend schwächer ausgeprägt. In einem Fall konnte nach Absetzen der Salicylat-Verabreichung völliges Verschwinden der pathologischen Ekg.-Veränderungen beobachtet werden. Dies scheint darauf hinzuweisen, daß es sich bei dem betreffenden Myocardschaden um einen reversiblen Prozeß handelt.

Ueberhaupt kann auf Grund dieser Ekg. *allein* nicht gesagt werden, welcher *Art* die in vorliegenden Ekg. zum Ausdruck kommenden Myocardschädigungen sind — in der menschlichen Pathologie wären hiefür noch weitere klinische Befunde notwendig. Vor allem kann nicht festgestellt werden, ob es sich um eine organische Muskelschädigung schweren Grades oder nur um eine vorübergehende toxische Beeinflussung des Herzmuskels handelt. *Hadorn* hält es für wahrscheinlich, daß allein schon durch vorübergehende Anoxämien infolge Blutableitung ins Splanchnicusgebiet schwere Ekg.-Veränderungen im Sinne eines Myocardschadens verursacht werden können. So kann also auch aus unsern schwersten Ekg.-Veränderungen keinesfalls auf entsprechend hochgradige Myocardschäden geschlossen werden.

Zu Frage III: Sind die gleichen Ekg.-Veränderungen zu beobachten, wenn die entsprechenden Salicylatversuche am nicht narkotisierten Tiere durchgeführt werden?

Die Resultate dieser Versuche am nicht narkotisierten Tiere haben etwas überrascht. Diese Ekg. wiesen nämlich fast keine der in Gruppe II (Salicylatversuche am narkotisierten Tier) gefundenen Veränderungen mehr auf, obwohl das Calcium-Aspirin in mindestens ebenso hohen Dosen verabreicht wurde. Verein-

zelt auftretende Veränderungen waren nur geringfügiger Art. Somit erscheint eine Myocardschädigung durch Salicylate am nicht narkotisierten Tiere als wenig wahrscheinlich.

Trotz der praktisch negativen Ergebnisse der Versuchsgruppe I (Kontrollversuche) ergaben Salicylatversuche am narkotisierten Tiere Ekg.-Veränderungen, die ohne Narkose nun nicht mehr auftraten. Somit ruft das Evipan allein zwar keinen Myocardschaden hervor, doch vermag es dessen Entstehung zu begünstigen, sofern eine weitere Noxe, in unserem Falle also die Salicylsäure, hinzutritt. Damit läßt sich aber umgekehrt auch sagen, daß die Salicylsäure die Entstehung von Myocardschäden zu begünstigen vermag, sobald eine andersgeartete Noxe hinzutritt. Und analog dem Bericht von *Attinger,* der latente organische Herzschädigungen durch toxische Wirkung einer Grippe evident werden sah, könnte wohl auch ein durch Salicylat beeinflußter Herzmuskel durch Bakterientoxine in vermehrtem Maße geschädigt werden. So wäre also bei ohnehin gefährdetem Herzmuskel Vorsicht mit stark dosierter Salicylatanwendung am Platze. Doch sind besagte Versuche nicht absolut beweisend, da in der Evipannarkose die Salicylatwirkung auch verstärkt sein könnte durch veränderte Resorptionsverhältnisse, andere Salicylsäureverteilung in den Geweben usw., so daß die Konzentration im Blute andere Werte erreichte, als sie z. B. von *Blume* und *Breunig* in ihren Untersuchungen gefunden wurden. Abgeklärt ist der ganze Fragenkomplex mit vorliegenden Versuchen also noch keinesfalls.

Zu Frage IV: Treten Ekg.-Veränderungen auf, wenn das Calcium-Aspirin dem *fiebernden,* nicht narkotisierten Tiere verabfolgt wird?

Diese Frage muß auf Grund unserer Versuche negativ beantwortet werden. Weder durch «*Dmelcos*» erzeugtes Fieber allein noch durch dieses Fieber + große Salicylatmengen (bis 1,7 g/kg) konnten ausgesprochen pathologische Ekg.-Veränderungen erhalten werden.

Zusammenfassung.

1. Da die Salicylatversuche am narkotisierten Tier durchgeführt werden sollen, wird an Hand einiger Kontrollversuche vorerst geprüft, ob die Evipan-Narkose allein einen störenden Einfluß auf Herz und Ekg. auszuüben vermöge.

Diese Frage kann auf Grund vorliegender Ekg. verneint werden.

2. Nach einmaliger subcutaner, intravenöser wie auch oraler Verabreichung hoher Dosen Calcium-Aspirin traten am narkotisierten Tiere Herzschädigungen auf, welche eindeutig als solche im Ekg. erkannt werden können. Der Grad dieser Ekg.-Veränderungen ist annähernd proportional der Größe der verabreichten Salicylatmengen.
   Auch kleinere, während längerer Zeit täglich verabreichte Mengen Calcium-Aspirin vermochten am narkotisierten Tiere ähnliche Ekg.-Veränderungen hervorzurufen, doch traten diese nicht so regelmäßig auf und waren bedeutend schwächer ausgeprägt.
3. Entsprechende Salicylatversuche am nichtnarkotisierten Tiere ließen genannte Ekg.-Veränderungen jedoch nicht mehr erkennen.
4. Auch am fiebernden, nichtnarkotisierten Tiere traten keine Ekg.-Veränderungen von Bedeutung auf.
   Die Frage, ob die Salicylate allein für beobachtete Myocardschädigungen verantwortlich zu machen seien, muß auf Grund vorliegender Versuche negativ beantwortet werden. Doch zeigen die Versuche am narkotisierten Tier, daß die Salicylsäure in Verbindung mit einer weiteren Noxe sehr wohl einen Myocardschaden setzen kann.

Summary.

1. As the salicylate experiments were to be carried out on animals under narcosis, control experiments were first made to ascertain whether evipan narcosis itself had any disturbing effect on the heart and electro-cardiogram. From the electro-cardiograms available this question can be answered in the negative.
2. After a single large dose of calcium-aspirin given subcutaneously, intravenously or per os heart damage to the narcotised animal appeared, which could be definitely re-recognised as such in the electro-cardiogram. The degree of these electro-cardiogram changes is well nigh proportional to the amount of salicylate given. Furthermore, small doses of calcium-aspirin given daily for a longer period produced in the narcotised animal similar electro-cardiogram changes,

these, however, did not appear so regularly and were considerably less pronounced.

3. Corresponding salicylate experiments on non narcotised animals did not show the aforesaid electro-cardiogram changes.
4. Furthermore, no electro-cardiogram changes of importance were observed on non narcotised fevering animals. The question, whether the salicylates alone are responsible for the myocardium damage observed, must on hand of the present experiments be answered in the negative. Experiments on narcotised animals, however, show that the salicylic acid in connection with a further noxe may well cause damage to the myocardium.

Résumé.

1° Comme nos recherches sur l'action du salicylate devaient être faites sur des animaux en narcose, nous avons fait quelques contrôles préliminaires, afin de savoir si la narcose à l'évipan pouvait à elle seule provoquer des anomalies cardiaques et électrocardiographiques.

Nos courbes de contrôle démontrent qu'il n'en est rien.

2° L'administration en une fois de fortes doses de calcium-aspirine, par voie sous-cutanée, intraveineuse ou buccale, provoque sur des animaux en narcose des altérations cardiaques qui se reconnaissent sans équivoque sur l'électrocardiogramme. Le degré de ces altérations électrocardiographiques est, dans une certaine mesure, proportionnel à la dose de salicylate administrée.

Des doses plus petites de calcium-aspirine, administrées quotidiennement pendant un temps prolongé sur des animaux en narcose, peuvent aussi provoquer des altérations analogues, mais alors elles sont moins constantes et notablement moins prononcées.

3° Ces altérations manquent lorsque les mêmes expériences sont conduites sur des animaux sans narcose.

4° Sur des animaux fébricitanés et sans narcose il n'y a pas d'altérations significatives.

Le salicylate seul n'est donc pas responsable des altérations myocardiques observées. Mais les recherches sur les animaux en narcose nous montrent que s'il est combiné à d'autres toxiques, le salicylate peut bien provoquer des altérations du myocarde.

Riassunto.

1° Dato che gli esperimenti col salicilato debbono essere eseguiti su animali narcotizzati, si prova prima con esperienza di controllo, se la narcosi di Evipan da sola è capace di dare turbe influenzando il cuore e l'elettrocardiogramma.

A questo proposito possiamo rispondere negativamente basandoci sugli elettrocardiogrammi allegati.

2° Dopo una somministrazione sottocutanea, endovenosa oppure orale, di alta dose di calcio-aspirina, si manifestano nell'animale narcotizzato danni cardici, che chiaramente si possono riconoscere nell'elettrocardiogramma. L'entità di queste alterazioni elettrocardiografiche è all'incirca proporzionale alle quantità di salicilato somministrate. Anche quantità più piccole di calcio-aspirina somministrate ogni giorno per un periodo protratto hanno generato in animali narcotizzati simili alterazioni dell'elettrocardiogramma, ma esse non si dimostrano del tutto costanti e sono molto più deboli.

3° Uguali esperienze con salicilici in animali non narcotizzati non mostrarono le suddette alterazioni dell'elettrocardiografiche degne di nota.

Alla questione se i salicilici da soli possano essere responsabili dei danni miocardici osservati, si può rispondere negativamente in base a questi esperimenti. Ma le esperienze in animali narcotizzati dimostrano che l'acido salicilico agendo contemporaneamente con un'altra noxa è capace di determinare un danno miocardico.

Herrn Dozent Dr. *T. Gordonoff* bin ich für die Ueberlassung des Themas und für die Hilfe bei der Durchführung der Versuche zu Dank verpflichtet.

Literatur.

Aßmann, Lehrb. d. Inn. Med., Bd. II, 1936. — *Attinger,* Schweiz. med. Wschr. 1940, Nr. 33. — *Blume* und *Breunig,* Arch. f. exp. Path. 1931. — *Boß,* Diss., Bern 1927. — *Dreßler,* Klin. Elektrokardiographie, 1937. — *Emmelin,* Schweiz. med. Wschr. 1940, Nr. 50. — *Friederichsen,* Arch. f. exp. Path. 1916. — *Hadorn,* Cardiologia, 1938, Fasc. 1/2; Praxis, 1940, Nr. 19. — *Kochmann,* Handb. d. exp. Pharm., Bd. II. — *Morawitz,* Lehrb. d. Inn. Med., Bd. II, 1936. — *Müller,* Diss., Bern 1930. — *Poulsson,* Lehrb. d. Pharm. — *Rein* u. *Schneider,* Klin. Wschr. 1934. — *Schnapp,* Therapie d. Gegenwart 1940, Nr. 2. — *Vinci,* n. Schmiedeberg, Grundr. d. Pharm. 1913. — *Dreser, Liesau, Köhler* u. *Winkelmann,* zit. n. Boß.